UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 — N 55

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE de QUELQUES CANCERS ANAPLASIQUES

(Vessie - Prostate - Col utérin)

Travail réalisé au Laboratoire d'Anatomie Pathologique, en collaboration avec la Clinique d'Urologie

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 11 mai 1956

PAR

Pierre LIONNET

Licencié ès Sciences
Diplômé de Sérologie
Diplômé d'Hématologie
Diplômé de Médecine Tropicale

Né le 10 janvier 1930, à Paris (IXe)

Examinateurs de la Thèse :

MM. DE GRAILLY, président. professeur.
FONTAN, professeur.
LANGE, agrégé.
LEGER, maître de conférences, agrégé.
} Juges.

BORDEAUX
IMPRIMERIE Ch. GAUDY & Fils
83, cours de l'Argonne

1956

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 — N 55

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE de QUELQUES CANCERS ANAPLASIQUES

(Vessie - Prostate - Col utérin)

Travail réalisé au Laboratoire d'Anatomie Pathologique, en collaboration avec la Clinique d'Urologie

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 11 mai 1956

PAR

Pierre LIONNET

Licencié ès Sciences
Diplômé de Sérologie
Diplômé d'Hématologie
Diplômé de Médecine Tropicale

Né le 10 janvier 1930, à Paris (IXe)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Examinateurs de la Thèse : MM. DE GRAILLY, président, professeur. FONTAN, professeur. LANGE, agrégé. LEGER, maître de conférences, agrégé. — Juges.

BORDEAUX
IMPRIMERIE Ch. GAUDY & Fils
83, cours de l'Argonne

1956

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN
DOYEN : M. SIGALAS. — ASSESSEUR : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSÉ
Clinique d'accouchements	M. RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	N.
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	J. GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

	MM
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY
Carcinologie	LACHAPÈLE

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
	CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
	ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
	QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LENG-LÉVY
	MORETTI
	LAVIGNOLLE
	MARTIN-DUPONT
	DAVID-CHAUSSE
	J. RIVIÈRE
Chirurgie générale	LAUMONIER
	CHAVANNAZ
	VILLAR
	TINGAUD
	DEPAULIS
	DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
	M. PORTMANN
Dermatologie et shyphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Puériculture	VERGER
	PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR
	CHAVANNAZ
	TINGAUD
	LAPORTE
	DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'ÉPÉE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN
	LENG-LÉVY
	MORETTI
	DAVID-CHAUSSE
	RIVIÈRE
	MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 Août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MES GRANDS-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Docteur J.-J. BOUNHIOL

Professeur de Zoologie,
Officier d'Académie,
Officier de l'Instruction publique,

Pour son accueil et ses conseils tout au long de mes études supérieures.

A Monsieur le Docteur J. BIRABEN

Licencié ès Sciences,
Chef de Travaux d'Anatomie Pathologique,
Assistant d'Anatomie Pathologique du Centre Régional de lutte contre le Cancer de Bordeaux (Bergonié),
Croix de guerre,

Pour son enseignement et son aide.

A Monsieur le Médecin Principal A. GEYER

Profeseur à l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales,
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,
Chef de Travaux de Médecine tropicale,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,

Pour son enseignement et ses conseils

A NOS JUGES :

Monsieur le Docteur H. LEGER

Maître de Conférences agrégé d'Anatomie pathologique,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie,

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Pour son enseignement, son aide précieuse et sa courtoisie inaltérable.

Monsieur le Docteur J. LANGE

Agrégé d'Urologie,
Chirurgien des Hôpitaux,
Officier d'Académie,

Monsieur le Professeur FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Commandeur du Nichan El Iftikhar,
Officier de l'Instruction publique,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. de GRAILLY

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Membre correspondant de la Société Médicale
des Hôpitaux de Paris,
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre anticancéreux),
Chevalier de la Légion d'honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé publique,
Officier de l'Instruction publique,
Croix des Services Militaires Volontaires,

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse

Qu'il veuille bien accepter l'assurance de notre respectueux attachement.

PLAN

PLAN 14

I. — INTRODUCTION — GENERALITES 15

II. — LES TROIS CANCERS ETUDIES 21

Cancer de la vessie :

Fréquence et évolution spontanée 21
Moyens de diagnostic 21
Histopathologie 23
Traitement 27

Cancer de la prostate :

Fréquence et évolution spontanée 29
Moyens de diagnostic 30
Histopathologie 32
Traitement 40
Résultats 44

Cancer du col utérin :

Fréquence et évolution spontanée 47
Moyens de diagnostic 47
Histopathologie 50
Traitement 56
Résultats 57

III. — L'ANAPLASIE 59

Observations 63

IV. — CONSIDERATIONS GENERALES RELATIVES A L'ANAPLASIE 67

Conclusions 75

Bibliographie 79

CHAPITRE Ier

INTRODUCTION

L'importance sociale d'une maladie dépend tout d'abord de sa fréquence. C'est précisément sous ce rapport que le cancer est inquiétant. En effet, si pendant longtemps, nos idées sur la fréquence du cancer ont été faussées par les statistiques officielles, incomplètes et fragmentaires, la revue de chiffres récents et sérieux ne peut que nous effrayer.

A Bâle, en 1950, sur 100.000 habitants, on relève 210 morts cancéreux (94). En France, pour 1952, P.-F. Denoix (38) indique 165.000 décès pour cancers : certains (80.000) ou probables (85.000). Chaque année, 150.000 nouveaux cas de cancers s'ajoutent aux chiffres précédents (94).

Actuellement, le cancer serait en seconde position, après les maladies des vaisseaux et du cœur, comme affection provoquant la mort. D'après Ch. Oberling (94), sur cent personnes actuellement vivantes, vingt sont destinées à mourir de cancer; parmi les sujets de plus de 45 ans, un sur trois sera victime de cette affection. Notons, au passage, que morbidité et mortalité cancéreuses ne sont ni synonymes ni superposables. A mesure que nos connaissances diagnostiques et thérapeutiques s'accroîtront, le rapport mortalité sur morbidité deviendra de plus en plus faible.

La fréquence du cancer va-t-elle en s'accentuant ? Il semble bien que oui, bien que des correctifs doivent être apportés à cette affirmation.

En effet, d'une part, les méthodes de diagnostic se sont multipliées, perfectionnées et complétées : endoscopie, rayons X, diagnostics cytologique et histopathologique, méthodes biochimiques, utilisation des corps radioactifs, etc. D'autre part, le cancer est une affection qui frappe surtout l'adulte, après 45 ans. Or, l'âge moyen de la vie est passé, en Occident, de 40 à 60 ans, depuis le début du XX^{e} siècle. On voit toute l'importance de cette dernière constatation. De toutes façons, il faut insister sur un point : l'augmentation absolue et relative de certaines localisations du cancer. Exemples : le cancer du poumon qui occupe le second rang, après le cancer de l'estomac, les leucémies aiguës.

Le cancer représente donc un grave danger, un fléau social de première grandeur, d'autant que, dans nos pays, la syphilis semble jugulée et la tuberculose en nette régression.

Dans l'état actuel des possibilités diagnostiques et thérapeutiques, 80 % des cancéreux qui meurent de leur mal devraient être guéris, s'ils consultaient à temps. Mais il n'y a pas un traitement exprès et standard pour tous les cancers; comme le fait remarquer P.-F. Denoix (39), il faudrait appliquer à chaque cancer la thérapeutique la plus indiquée. Malheureusement, nos connaissances actuelles sont encore faibles et fragmentaires, malgré des travaux multiples et incessants.

D'ailleurs, beaucoup de nos idées sur le cancer sont heureusement en évolution et seront, dans un avenir peut-être proche, révisées, car nous vivons encore trop sur de vieilles conceptions, souvent dépassées.

Ainsi, la classification des tumeurs dites de Genève : en quatre stades de I à IV, critiquée depuis longtemps, s'est vue augmentée et compliquée (1953 : Copenhague) (39). Actuellement, il faut étudier :

— L'extension locale de la tumeur primitive T, avec quatre degrés : T1, T2, T3, T4.

— L'aspect clinique de l'adénopathie régionale N, avec trois cas :

Na : pas d'adénopathie palpable,

Nb : adénopathie mobile,

Nc : adénopathie fixe.

— Les métastases à distance M.

En outre, il faudrait noter l'envahissement histologique du ganglion (+), ou le non-envahissement (0).

D'autres auteurs, comme J.-L. Brenier (15), propose pour chaque tumeur, trois fiches :

1° Une fiche clinique, de valeur relative.

2° Une fiche histochirurgicale, établie lors de l'opération.

3° Une fiche anatomopathologique, pour apprécier :

a) L'indice de malignité et de radiorésistance;

b) La tendance évolutive et métastatique.

La confrontation des résultats thérapeutiques, portant sur des observations comparables entre elles, prendrait toute sa valeur et permettrait, sans doute, de nouveaux progrès dans la lutte anticancéreuse.

De leur côté, les anatomopathologistes ont individualisé de nouvelles formes comme, par exemple, le cancer latent de la prostate, le cancer intraépithélial du col utérin, ce qui amène à parler d'un stade zéro, s'ajoutant aux quatre stades de la classification de Genève.

Pour leur part, les cliniciens et les thérapeutes étudient de nouvelles méthodes de traitement : en particulier, l'hormonothérapie, l'emploi des métaux radioactifs, les bétatrons.

Nous voyons donc que la lutte anticancéreuse menée sur les trois fronts suivants :

— Nature et origine du cancer,
— Dépistage précoce,
— Thérapeutique précoce et efficace,

est en plein remaniement.

Nous avons limité notre étude aux cancers de la vessie, de la prostate et du col utérin, car les seules observations précises qui ont pu être retenues concernaient précisément ces trois organes.

Avant d'aborder le sujet même de notre travail, nous nous permettrons, pour fixer les idées, de rappeler une classification succincte des tumeurs malignes, telle que la donne Delarue (36) dans son enseignement d'anatomie pathologique.

La classification des tumeurs malignes peut se faire comme suit :

A) Cancers épithéliaux ou épithéliomas, ou carcinomes, qui comprennent trois groupes :

1° Les épithéliomas malpighiens ou, comme disent les étrangers, carcinomes épidermoïdes, à cellules plates, qui groupent trois catégories :

a) Les carcinomes épidermoïdes spinocellulaires ou lobulés, qui sont différenciés, kératinisants et présentent des cellules à épines.

b) Les carcinomes épidermoïdes basocellulaires ou tubulés qui sont indifférenciés et non kératinisants.

c) Les carcinomes épidermoïdes intermédiaires.

2° Les carcinomes des revêtements cylindriques, exemple: les cancers du tube digestif. On les appelle adénocarcinomes. Ils peuvent être subdivisés en trois groupes :

— Homotypiques,

— Hétérotypiques,

— Atypiques ou indifférenciés.

3° Les carcinomes des parenchymes glandulaires que l'on distingue en deux rubriques : les carcinomes différenciés et les carcinomes indifférenciés. Exemple les adénocarcinomes de la prostate.

B) Les sarcomes ou tumeurs malignes conjonctives, groupant :

1° Les sarcomes fibroblastiques et histiocytaires.

2° Les sarcomes à tissus spéciaux dérivés du tissu conjonctif commun.

3° Les sarcomes des tissus lymphohémopoïétiques.

C) Les tumeurs des tissus nerveux.

D) Les cancers des tissus mélanogénétiques.

E) Les cancers embryonnaires et placentaires.

Nous allons entreprendre, maintenant, une étude succincte du diagnostic, de l'histopathologie et de la thérapeutique des cancers de la vessie, de la prostate et du col utérin. En effet, le cancer anaplasique est une variété rare, laissée de côté pendant longtemps et dont l'étude et la description restent à faire pour la plupart des organes. Nous nous permettrons donc d'essayer de dresser les tableaux synthétiques dans lesquels ces néoplasmes doivent venir s'intégrer afin de tenter de dégager leurs caractéristiques diagnostiques, nosologiques et thérapeutiques.

CHAPITRE II

CANCER DE LA VESSIE

1° Fréquence et évolution spontanée.

Nos connaissances actuelles sur la fréquence de ce néoplasme sont assez succinctes. P.-F. Denoix (38) indique, pour la France, 230 cas par an. Huggins (71) constate une fréquence de 77 % chez l'homme, contre 23 % chez la femme.

Nos documents statistiques sont donc très incomplets.

Quant à l'évolution spontanée, elle serait, d'après Forrer (71), qui a rassemblé 33 cas, de 19 mois; pour Sauer (112), qui aurait étudié 60 cas, la survie sans traitement n'atteindrait qu'une moyenne de 13 mois.

2° Le diagnostic.

Comme pour tout cancer, il doit être fait le plus tôt possible. Il repose sur la clinique, les examens complémentaires et le palper bimanuel sous anesthésie.

Les principaux signes cliniques sont :

— L'hématurie,

— Le syndrome de cystite : le plus souvent douleurs à la miction, pollakiurie, pyurie,

— Plus tard, l'intolérance de la vessie et la fermentation putride de l'urine.

— Les métastases osseuses.

Les examens complémentaires groupent :

a) La cystoscopie et la biopsie;

b) La radiographie, qui peut être :

— Soit une cystographie opaque (au ténébryl), à l'air, de précipitation (collothor-gélobarine-jaune d'œuf),

— Soit une urographie intra-veineuse.

Signalons des explorations radiologiques exceptionnelles comme la péripneumocystographie (infiltration gazeuse périvésicale) et les explorations vasculaires par le système veineux, chez l'homme, ou par le système artériel.

c) Le cytodiagnostic, basé sur les recherches de Papanicolaou.

Nous voudrions insister sur cette méthode qui a déchaîné des controverses passionnées et partisanes. L'amélioration constante de sa technique et ses résultats en font, théoriquement, la méthode de l'avenir. Il faut, dès à présent, signaler les conclusions de Fontaine (51) qui juge la méthode très intéressante, d'autant que l'abord des tumeurs de la vessie n'est pas particulièrement aisé. Par contre, récemment, des critiques assez vives ont été adressées par Aboulker et Chomé (2). L'avenir dira si cette technique est applicable en pratique et dans quels cas. Avant de terminer, attirons l'attention des chercheurs sur les travaux des médecins chiliens, Inzunza et Coutts (75) qui préconisent l'examen, à l'ultramicroscope, de cellules fraî-

ches, ce qui évite l'emploi de fixateurs (à rapprocher des travaux de Macciotta et Bertaglia (16).

3° L'histopathologie.

Ce chapitre a fait l'objet de nombreux travaux (Caylor [23], Mathews [90], Beer [7], Barringer [114]) qui n'ont, malheureusement, pas réuni l'unanimité, d'autant qu'ils manquent souvent d'une ampleur suffisante pour englober l'ensemble des faits rencontrés. Gouygou (63) a mis l'accent sur une bonne méthode de coloration : celle à l'argent, due à Vilder. Chauvin (25) s'est attaché à l'étude des tumeurs vésicales à structure d'adénome. Gayet (55) signalait la rareté du léïomyosarcome; tandis que les Nord-Américains (34) entreprenaient une œuvre de longue haleine : un atlas, qui réunissait déjà, en 1950, plus de 5.000 tumeurs de la vessie. Après ce bref historique, nous allons nous attacher à l'analyse du travail récent des Anglais Dukes et Masina.

Selon ces auteurs (79), les tumeurs épithéliales de la vessie peuvent être, histologiquement, classées en six groupes :

1° Le cancer papillaire à cellules intermédiaires.

2° Le cancer fixe à cellules intermédiaires d'emblée ou secondaire par envahissement en profondeur de la forme précédente.

3° Le cancer à cellules intermédiaires, avec métaplasie glandulaire ou malpighienne qui manifeste une tendance à l'accroissement rapide et un haut degré de malignité.

4° Le cancer malpighien pur, rare, toujours secondaire à une leucoplasie, de malignité moins élevée.

5° Le cancer glandulaire pur, adénocarcinome, secondaire à un cancer digestif ou développé sur une zone de métaplasie ou aux dépens de vestiges ouraquiens.

6° Le cancer simplex anaplasique, à cellules sphéroïdales, très rare, très envahissant et précocement métastasiant, de très mauvais pronostic. Les cancers anaplasiques varient beaucoup au point de vue histologique et ressemblent quelquefois aux sarcomes.

Le diagnostic repose sur le lieu d'origine de la tumeur première.

Le degré d'envahissement tumoral est divisé en quatre stades, comme pour les cancers intestinaux :

Stade 1 : il est localisé à la vessie avec atteinte de la sous-muqueuse et de la musculeuse.

Stade 2 : il y a extension à la graisse périvésicale et aux tissus adjacents, sans prise des lymphatiques.

Stade 3 : on note l'envahissement des lymphatiques para-vésicaux ou régionaux qui peuvent être enlevés en bloc avec la vessie.

Stade 4 : les métastases à distance en sont la caractéristique.

L'état macroscopique des tissus voisins doit être noté et les coupes seront faites aux confins et à distance pour déceler un envahissement lymphatique ou veineux, des foyers cancéreux jeunes, des lésions précancéreuses, des plages d'hyperplasie, dont la constatation est beaucoup plus fréquente que ne le laisserait supposer l'examen à l'œil nu.

Après cet exposé des travaux anglais, nous relaterons la classification proposée par le Professeur H. Leger et adoptée par le Professeur J. Lange, dans son rapport aux prochains congrès d'urologie.

Les épithéliomas comprennent :

A) Les épithéliomas papillaires;

B) Les épithéliomas cylindriques.

Les épithéliomas papillaires groupent sept rubriques, rangées en trois sous-titres :

1° Les épithéliomas typiques;

2° Les épithéliomas atypiques;

3° Les épithéliomas avec métaplasie pavimenteuse épidermoïde.

Dans les épithéliomas typiques, le Professeur H. Leger distingue trois stades :

Le stade 1, qui est la transformation d'un papillome en épithélioma. Il y a conservation parfaite de la structure papillaire, mais on remarque que, dans certains territoires, les cellules sont moins bien rangées et ne conservent plus leur ordination habituelle. En outre, elles deviennent plus volumineuses, arrondies ou polyédriques, avec un noyau important, parfois en mitose. Les limites de la tumeur en profondeur sont encore bien dessinées.

Stade 2 : la disposition papillaire est conservée, mais les axes conjonctivovasculaires des replis papillaires sont de plus en plus grêles. La prolifération cellulaire est importante, tandis que l'arrangement structural devient irrégulier. Les ano-

malies cellulaires sont généralisées et se retrouvent sur toute l'étendue de la production épithéliomateuse. Dans la profondeur, les limites sont de moins en moins précises.

Stade 3 : l'aspect est le même que précédemment, mais, dans la profondeur, les limites sont mal dessinées. Les cellules n'ont plus la topographie papillaire et prennent un caractère atypique de plus en plus marqué.

Les épithéliomas atypiques comprennent trois stades qui sont :

Le stade dit 4 : plus de la moitié de l'étendue de la production tumorale devient atypique. La pénétration dans la sous-muqueuse et dans la musculeuse de cordons et d'îlots épithéliomateux commence à se produire.

Le stade dit 5 : l'épithélioma est totalement atypique au point de vue cellulaire et topographique. La musculeuse est franchement envahie.

Le stade dit 6 correspond au cancer anaplasique dont nous verrons les caractères dans le chapitre réservé à l'anaplasie.

Disons, néanmoins, dès maintenant, qu'il se définit, pour nous, comme le stade ultime dans l'atypie du cancer.

Les épithéliomas avec métaplasie pavimenteuse épidermoïde peuvent se surajouter à un des six groupes précédents mais on les rencontre, de préférence, associés aux stades 3 ou 4.

Les épithéliomas cylindriques, d'origine vestigienne ou métaplasique par infection chronique, peuvent se présenter, soit sous forme atypique, soit avec les caractères d'une production typique.

4° Le traitement.

Il est difficile, donc controversé. La chirurgie et les agents physiques se partagent les faveurs.

La chirurgie : la cystectomie totale n'a donné que des résultats peu encourageants; la cystectomie partielle serait à déconseiller.

Les agents physiques : la radiumthérapie serait efficace et peu meurtrière, à condition d'employer une technique précise (32).

La radiothérapie est utilisée comme complément de la radiumthérapie et dans les tumeurs inopérables.

Les résultats du Professeur DARGET sont les suivants : les morts opératoires ne représentent que 5 %, tandis que le taux de malades, guéris depuis quatre ans, atteint 40 %.

Signalons d'autres techniques, encore à l'étude.

A Strasbourg, BLUM (11) et CHEVALLIER (26) emploient le radiophosphate de chrome colloïdal après exérèse chirurgicale, mais leurs travaux sont trop récents pour que leurs résultats puissent être comparés avec ceux obtenus par l'emploi du radium.

Aux U.S.A. : le cobalt radioactif a été essayé avec succès. VERMOOTEN (107) a traité six cas; J.-H. MULLER (91) a, après 3,5 ans, 41 % de survie (à rapprocher des résultats du Professeur DARGET).

L'Or radioactif a été utilisé par BURNS (109), mais les résultats furent peu encourageants. Pour BURNS, cela s'explique,

car les tumeurs de la vessie seraient, pour la plupart, des épithéliomas à « cellules de transition », donc peu sensibles aux substances radioactives. N'y a-t-il pas une contradiction avec les guérisons obtenues par l'emploi du radium ou du radio Co ?

Mentionnons, dans cette revue succincte, les premiers résultats thérapeutiques publiés depuis l'emploi du bétatron (Rœntgenthérapie) : en Suisse, SCHINZ, ZUPPINGER (101).

Nous voyons donc que nos idées sur les cancers de la vessie sont encore très fragmentaires, mais les études sur la fréquence, l'histopathologie et la thérapeutique sont en pleine évolution et promettent de prompts éclaircissements.

Il serait souhaitable que les auteurs joignent à leurs résultats thérapeutiques un examen histologique de chaque cas, afin de pouvoir comparer utilement les statistiques. Cette précaution permettrait également de mettre en évidence la relation existant entre l'aspect microscopique et la réponse aux traitements entrepris, afin d'établir les caractéristiques de chaque variété de tumeur maligne. C'est pourquoi nous nous sommes étendus sur les aspects diagnostiques, histopathologiques et thérapeutiques du cancer de la vessie pour combler, en partie, les lacunes dont est grevée, en général, l'étude de ce néoplasme.

Nous procéderons de même pour les cancers prostatiques et cervicaux, car les problèmes sont analogues et nécessitent le même effort de présentation et de déductions.

LE CANCER DE LA PROSTATE

1° Fréquence et évolution spontanée.

Que savons-nous de la fréquence de ce cancer ?

Les statistiques sont, jusqu'à maintenant, peu nombreuses et bien incomplètes. P.-F. Denoix (38) donne, pour la France, deux cents cas par an, chiffre sans doute au-dessous de la vérité.

Dans le Royaume-Uni, 1 % des morts chez les hommes serait dû aux cancers de la prostate (1947).

Aux U.S.A. (38), mille cas par an, environ, ont été dénombrés pour l'ensemble de la population blanche. A ce propos, signalons que Barnetson (6) trouve un pourcentage voisin chez les Blancs et chez les Noirs bantous, pour le cancer latent de la prostate.

Huggins (71) indique pour les hommes de plus de 50 ans, 5 % de décès par cancers de la prostate.

Pour Albeaux-Fernet, 15 % des hommes de plus de 50 ans sont atteints de cancer de la prostate.

A Bordeaux, Forissier (52) a constaté que 25 % environ des prostatiques sont des cancéreux.

En terminant cette revue des statistiques, nous insisterons sur le fort pourcentage de cancers latents, découverte d'autop-

sie, relevé par divers auteurs :

Andrews (4)	12 %
Barnetson (6)	13 %
Hortsmann (67)	14 %
Edwards (45)	17 %
Totten (120)	20 %

Quelle est l'évolution spontanée des cancers prostatiques ?

D'après Huggins (71) qui a parcouru la littérature à ce sujet, il y avait 80 % de décès en deux ans.

2° Les moyens de diagnostic.

Trop souvent posé à l'occasion d'une métastase osseuse ou pulmonaire ou d'une anurie, le diagnostic de cancer de la prostate repose sur trois éléments principaux :

— La clinique,

— La radiographie,

— Les données du laboratoire.

La clinique se résume en :

— Troubles mictionnels,

— Hématurie,

— Œdème des membres inférieurs,

— Amaigrissement,

— Algies diverses,

— Le toucher rectal est un des temps capitaux de l'examen malgré ses erreurs et ses insuffisances.

La radiographie groupe :

— L'urétrographie rétrograde,

— La vésiculodéférentographie,

— L'urographie intra-veineuse.

Des clichés du squelette doivent être tirés pour déceler les métastases qui, parfois, sont un des premiers signes.

Les données du laboratoire comprennent :

— Le dosage des phosphatases acides,

— Le dosage des hormones mâles (Tortigue [49]),

— Le cytodiagnostic : méthode récente sur laquelle nous insisterons un peu, vu les polémiques qu'elle a soulevées. Ce procédé, chaque jour plus perfectionné, donnerait dans les mains de techniciens éprouvés, des résultats excellents. Faut-il encore adopter de bonnes colorations et ne pas hésiter à en employer plusieurs : Viala (124 et 125) : Feulgen; Lichwitz; Carmin de Best; Panoptique; Turchini et Castel.

Rappelons la technique de prélèvement préconisée par Fontaine (51) qui réalise une ponction transpérinéale.

Il est néanmoins permis de se demander si, dans le cas d'épithéliomas typiques où le diagnostic n'est posé que sur

l'altération de la topographie, le cytodiagnostic de PAPANICOLAOU est valable.

Après nous être étendus sur cette méthode nouvelle, facile à exécuter, mais très discutée, nous ne manquerons pas de dire que la ponction ou la résection biopsies doivent confirmer, si possible les examens précédents.

Il ne suffit pas, en effet, de porter le diagnostic de cancer de la prostate, il faut l'affirmer et il faudrait, surtout, préciser la variété de néoplasme afin de lui opposer, si possible, la thérapeutique la plus efficace.

Comme le fait remarquer P.-F. DENOIX, il ne faudrait pas appliquer un traitement standard, même précoce, mais un traitement adapté à chacune des formes de chaque cancer.

Malheureusement, nous n'en sommes pas encore là, surtout dans le cas qui nous occupe, puisque l'étude et le classement histopathologiques des cancers de la prostate n'ont pas encore fait l'objet d'un travail d'ensemble sérieux et précis.

Voyons donc, maintenant, les documents microscopiques fournis par les divers auteurs qui se sont attaqués à ce chapitre difficile.

3° L'histopathologie.

En parcourant la littérature médicale, qu'avons-nous pu trouver comme publications traitant de cet aspect du cancer de la prostate ?

FEYTE (49) distingue trois types d'épithéliomas :

— L'épithélioma typique,

— L'épithélioma atypique,

— L'épithélioma métatypique.

Berling (8) parle, lui aussi, de trois groupes :

— L'épithélioma adénoïde,

— L'adénocarcinome,

— Le squirrhe.

Dé la Pena et de Castro (95) signalent trois groupes :

— Les adénomyomes, à malignité potentielle,

— Les adénocarcinomes de la capsule,

— Les cancers anaplasiques, insensibles à l'hormonothérapie.

Nous voyons que ces idées sont incomplètes, peu précises et que la terminologie laisse beaucoup à désirer.

Evans (46) s'attaque au problème de la graduation des cancers de la prostate. Après un historique où se relèvent les noms de Von Hansemann, Broders, Martzloff, Ferguson, il présente le résultat de ses travaux.

Il a étudié cent cas de cancers de la prostate, en examinant les huit critères histologiques suivants :

— La structure des acini,

— La structure cellulaire,

— La densité du cytoplasme,

— Les caractères du noyau,

— La présence de nucléoles,

— Les figures de mitose,

— La stroma-réaction,

— L'inflammation.

Pour chaque caractère, il institue une échelle avec quatre grades : le grade 1 correspond à un aspect très voisin de la normale, alors que le grade 4 représenterait le degré extrême de l'anormalité et de la non-différenciation.

Evans (46) ne retient, en définitive, que trois caractères :

— La structure des acini,

— La structure cellulaire,

— L'aspect du noyau.

Notons que l'examen de toute préparation microscopique en vue d'un diagnostic de tumeur procède nécessairement de la même façon : en tenant compte de l'architecture générale, des caractères cellulaires et des anomalies nucléaires. Terminons, cependant, par les conclusions d'Evans (46) :

Les cent cas de cancers étudiés se rangent ainsi :

Groupe I : 2 cas.

Groupe II : 18 cas.

Groupe III : 62 cas.

Groupe IV : 18 cas.

Evans réunit d'ailleurs les groupes I et II et constate que la survie décroît des groupes I-II à IV, tombant de cinq ans à moins de deux ans, tandis que croît le pourcentage de survenue des métastases : 20 % pour le groupe I-II, contre 45 % pour le groupe IV.

Totten (120) et ses collaborateurs distinguent quatre types histologiques qui sont :

1° L'arrangement cribriforme qui se présente sous forme de nappe alvéolaire trouée de larges lacunes glanduliformes.

2° L'infiltration diffuse de cellules isolées qui montre des analogies avec le cancer anaplasique.

3° Le cancer à glandes moyennes.

4° Le cancer à petites glandes, le plus fréquent et le plus difficile à diagnostiquer, car il peut ressembler à des aspects bénins. Il y a trois critères pour le diagnostic de cette dernière forme :

— Le modèle glandulaire, consistant en groupes de petites glandes irrégulières, sans rapport avec le stroma adjacent, ni avec les glandes normales.

— L'arrangement de l'épithélium à l'intérieur de la glande et surtout l'absence de basale.

— Le détail cellulaire, caractérisé par la présence de nucléoles, assez grands, fortement colorés, et par la concentration de la chromatine à la périphérie du noyau.

Ce type histologique a été très étudié et longuement décrit par ANDREWS (4).

TOTTEN (120) donne un signe définitif de malignité : l'invasion de la capsule et des espaces périnerveux des lymphatiques ou des vésicules séminales.

Il insiste sur une erreur à éviter : porter un diagnostic de malignité sur une image d'hyperplasie globulaire. Celle-ci se présente comme une collection limitée ou diffuse de zones d'allure canaliculaire, localisée au lobe postérieur ou à la périphérie des lobes latéraux. Ces canaux sont fréquemment de forme étoilée; chaque branche est entourée de petits acini montrant quelque ressemblance avec la glande mammaire de femme qui n'allaite pas. Ces zones sont souvent le siège de fibrose, d'atrophie ou de compression qui les font ressembler au cancer infiltrant. D'ailleurs l'hyperplasie globulaire et le cancer peuvent coexister, mais sans continuité.

EDWARDS (45) et ses collaborateurs reprennent les travaux de FOOT (45).

Leurs critères de malignité sont au nombre de trois :

— L'anaplasie,

— L'invasion,

— L'architecture.

L'anaplasie. — La structure aberrante et l'arrangement des cellules épithéliales et des acini composant une tumeur, peuvent prendre la forme de cordons pleins ou de nappes de cellules, sans tendance à la formation d'acini. Cette disposition n'est pas fréquente dans la prostate et la différenciation

en groupes d'acini petits, incomplets ou irréguliers est la règle. Les cellules isolées peuvent être très ou peu colorées. Les mitoses sont peu fréquentes et leur absence n'est pas un argument contre la présence de cancer. Souvent la prolifération vient d'acini situés l'un à côté de l'autre, sans interposition de stroma. A l'occasion, une prolifération intratubulaire se produit avec formation de structure tubulaire.

L'invasion. — Les relations anormales des éléments épithéliaux avec les éléments du stroma sont la confirmation nécessaire de la malignité. L'invasion des vaisseaux et des lymphatiques périnerveux est aussi un signe de forte malignité.

L'architecture. — La structure de l'acinus malin est considérée comme un des caractères les plus importants pour le diagnostic. En effet ce n'est pas l'aspect des cellules, dont beaucoup peuvent paraître normales, mais les petits acini, l'absence de topographie normale et l'infiltration du stroma, des lymphatiques périnerveux ou capsulaires qui font porter le diagnostic de cancer. La preuve est apportée par l'identité de telles zones avec des régions semblables repérées chez des malades présentant une invasion maligne périnerveuse.

D'après Andrews (4), les petits acini séniles, qu'il ne faut pas prendre pour des acini malins, sont rétrécis et souvent tordus; ils sont habituellement bordés de cellules petites, irrégulières, cubiques ou aplaties, avec des noyaux petits, pycnotiques ou irréguliers.

Le stroma propria est toujours présent, épais et fait de collagène.

Les petits acini malins, au contraire, sont faits de cellules cubiques, de forme et de taille variées. Les cellules néoplasi-

ques sont plus grandes que les cellules des acini séniles. Leurs noyaux sont plus grands que les noyaux vus dans les prostates normales ou hypertrophiées.

La couche basale de cellules épithéliales n'est jamais présente et les relations avec le stroma sont très altérées. Le stroma propria est absent. Les acini malins sont habituellement ronds ou ovales, mais beaucoup sont déformés avec une lumière réduite ou absente.

Après ces précisions apportées sur la structure des petits acini malins, reprenons l'exposé des travaux et des conclusions de Foot (45) et de Edwards (45).

L'originalité de ces auteurs est de distinguer, dans l'unité prostatique, trois parties :

— Acineuse,

— Tubulaire,

— Canaliculaire.

Ils ont, ensuite, essayé de classer les cancers prostatiques selon le lieu d'origine à l'intérieur de l'unité prostatique.

Ils en arrivent ainsi à parler de quatre types morphologiques de cancer de la prostate :

1° Le type canaliculaire,

2° Le type tubuloalvéolaire,

3° Le type intratubulaire,

4° Le type anaplasique ou indifférencié qu'on ne trouve jamais dans les cancers latents.

Le type canaliculaire est caractérisé par des glandes irrégulières ou incomplètes, entourées d'un épithélium cubique uni ou pluristratifié. On note la présence de stroma. Les noyaux cellulaires sont assez grands et très colorés. Le cytoplasme est réduit.

Le type tuboalvéolaire est fait de glandes plus grandes, habituellement bordées d'une couche d'épithélium cubique. Les noyaux cellulaires sont petits et moins colorés que dans le type canaliculaire. Le cytoplasme est pâle et peu abondant. Il y a peu ou pas de stroma.

Le type intratubulaire montre une prolifération de l'épithélium avec lumières multiples à l'intérieur de chaque tubule. Les noyaux sont très ou normalement colorés, le cytoplasme est peu abondant.

Le type anaplasique est formé de cordons pleins ou de nappes cellulaires avec quelques acini mal formés ou incomplets.

Edwards (45) fait remarquer que :

— Les types 1 et 2 sont souvent rencontrés côte à côte dans la même prostate, mais qu'ils peuvent exister seuls, à l'état pur.

— Le type 3 n'a jamais été vu seul.

— Le type 4 ne se trouve jamais dans les cancers latents.

Il signale d'ailleurs que la morphologie du cancer prostatique varie d'un sujet à l'autre et d'une zone à l'autre dans la même préparation.

Il termine en notant que, comme l'avait remarqué Adrion (45), l'hypertrophie bénigne frappe la zone centrale de

la prostate, zone muqueuse, faite de tubules simples et courts, groupés autour de l'urètre, tandis que le cancer vrai atteint, dans 87 % des cas, la zone prostatique périphérique, faite de tubules prostatiques vrais.

Nous avons terminé ce long chapitre d'histopathologie; notre analyse minutieuse était-elle justifiée ? Oui, car nous avons rassemblé les critères de malignité retenus par les différents auteurs : altération de la topographie et de l'architecture glandulaires, modification de la structure et du détail cellulaires, invasion du stroma et du système lymphatique. Nous avons précisé, en outre, les caractères du cancer latent de la prostate. Enfin, nous avons donné deux classifications anatomopathologiques qui permettent d'isoler et de préciser un peu la notion de cancer anaplasique. Il nous faut, cependant, constater, que cette variété de néoplasme nécessite encore de nombreux éclaircissements, aussi essayerons-nous, dans un chapitre spécial, d'apporter notre modeste contribution.

Nous allons esquisser maintenant les grandes lignes des traitements proposés dans la lutte contre le cancer de la prostate.

4° Traitement.

Nous ne possédons pas, actuellement, de traitement efficace, c'est-à-dire curatif du cancer de la prostate.

Il faudrait d'abord être en mesure de faire un diagnostic sûr et précoce, complété par une classification histoclinique, basée sur le degré de malignité des différents types néoplasiques, surtout quant à leur capacité de développement et de diffusion. Ainsi on pourrait apprécier l'efficacité des différentes thérapeutiques, c'est-à-dire l'action palliative de certaines et peut-être découvrir la technique décisive ou, tout au moins,

la plus spécifique pour chaque type histoclinique de néoplasie.

Voyons quels sont les moyens thérapeutiques dont nous disposons actuellement. Nous pouvons les ranger en trois rubriques :

a) La chirurgie,

b) Les agents physiques,

c) L'hormonothérapie.

La chirurgie. — Elle comprend :

1° Des méthodes d'exérèse radicale : la prostatectomie avec ses différentes techniques (Marion, Young, etc.). Ce n'est malheureusement qu'une méthode d'exception car, dans 95 % des cas, le diagnostic de cancer est trop tardif pour que l'intervention puisse être faite avec des chances suffisantes de réussite et de survie.

2° Le rétablissement d'une miction satisfaisante par résection endoscopique : c'est un moyen palliatif qui peut rendre des services appréciables.

Les agents physiques. — La radiothérapie, expérimentée par S. Hultberg (49), est actuellement abandonnée devant les résultats catastrophiques obtenus.

La radiumthérapie est utilisée pour l'émission de rayons γ et aussi de rayons β. Le radium est administré sous forme de curiethérapie interstitielle.

Cette méthode est peu appliquée mais a, en France, en la personne du Professeur Darget, un représentant hautement qualifié (Forissier [52], Berling [8], Calais [21]).

A côté du radium, il nous faut citer les travaux réalisés surtout aux U.S.A., avec :

a) Le radiocobalt : ^{60}Co (Vermooten [107]).

b) L'or radioactif : ^{198}Au : Rouquès (109) rapporte les travaux de Flocks et Burns qui parlent d'une expérience portant sur 130 cas : 98 % présentent une prompte diminution du volume de la tumeur.

c) Le phosphate de chrome colloïdal radioactif : C. Rusche (110), sur 100 cas, signale une survie sans signes cliniques chez 48 malades; une survie avec signes cliniques chez 32 patients, et la mort dans 20 cas.

L'hormonothérapie basée sur les travaux de Huggins et Clarke (1940), suscita de très grands espoirs, mais il faut reconnaître que, actuellement, la méthode n'est que palliative. Elle a, néanmoins permis, une survie appréciable avec une guérison apparente et une absence de troubles remarquables. Sous la rubrique : hormonothérapie, nous rangeons :

1° L'œstrogénothérapie,

2° La suppression des différentes sources d'androgènes.

L'œstrogénothérapie groupe :

a) L'emploi des œstrogènes synthétiques habituels : Hexœstrol, Stilbœstrol, Dinœstrol, Acide doisynolique, Ethinyl œstradiol.

b) Les « long acting » œstrogens, dérivés du triphényl bromo-éthylène, de connaissance plus récente. Leurs avantages sont de deux ordres : la longue durée d'action, par stockage dans les tissus graisseux et l'absence de stimulation hypophy-

saire (ce qui évite une hypersécrétion réactionnelle des androgènes corticosurrénaux).

Les corps utilisés actuellement sont :

a) Le T.A.C.E. ou chlorotrianisène, expérimenté avec succès, semble-t-il, aux U.S.A. (Ravina [106]) : Caroll (106) a 70 % de guérison apparente après trois ans.

b) Le L.N. 107 ou longestrol, qui doit être prescrit en association avec un autre œstrogène de synthèse.

c) Le S.T. 52, essayé en Allemagne par Schafer et Carow (104) qui l'utilisent en piqûres intraveineuses.

La suppression des différentes sources d'androgènes :

Les chercheurs et les cliniciens s'aperçurent, en effet, que, après un certain temps variable d'administration des œstrogènes, le taux des androgènes remontait, quoi qu'ils fassent pour augmenter la posologie et varier le choix des œstrogènes administrés.

a) La castration bilatérale a été proposée et réalisée aux U.S.A. (Huggins [69]).

En Europe, seul l'évidement testiculaire est réalisé. Les avis sur l'efficacité et l'opportunité de ces interventions, seules ou associées sont très variables.

P. Niehans (42) a préconisé la ligature des vasa efferentia testis.

b) Plus récemment a été en honneur la surrénalectomie bilatérale, opération qui, à sa gravité, joint la nécessité de corrections hormonales multiples et délicates.

c) L'hypophysectomie a été également tentée.

d) Il semble de beaucoup préférable d'administrer cortisone ou hydrocortisone à doses fortes comme le préconise G. Dreyfus (17).

e) Enfin, certains ont proposé et réalisé l'implantation intratesticulaire de pellets (*cf.* thèse de Gachet [54]).

Après cette longue énumération qui montre bien notre ignorance d'une thérapeutique décisive, pouvons-nous esquisser une conduite à tenir ?

Chaque école a son point de vue et ses résultats. Le traitement d'attaque est, en principe, toujours hormonal. L'évidement peut y être adjoint. La chirurgie, la gammathérapie ont leurs partisans et leurs statistiques.

5° Les résultats.

En 1950, Lang (84) écrivait : « Le résultat global des œstrogènes montre que la survie moyenne est prolongée d'environ un an. La grande amélioration est que les malades meurent sous rétention, sans infirmité et sans douleurs.

En 1952, Denis (37) publiait des résultats supérieurs; il rappelait que, avant les œstrogènes, au bout de deux ans, 20 % à peine des malades survivaient; après quatre ans, 10 % seulement, tandis que, depuis l'hormonothérapie, les chiffres sont de 55 % et 45 % respectivement.

Nesbit et Baum (92) arrivent à des conclusions analogues après étude de 1.800 cas. Ils insistent sur l'obtention de meilleurs résultats quand le malade ne présente pas de métastase et constatent l'existence de cancers œstrogéno-résistants.

D'autres auteurs insistent sur l'excellence des résultats dans la stabilisation des métastases osseuses.

Mais bientôt, plusieurs précisions s'imposèrent. C'est ainsi que pour Feyte (49), l'épithélioma typique semble le moins sévère puisqu'il laisse une survie supérieure de un an à celle octroyée par l'épithélioma atypique.

De son côté, d'après Bricaire (16), l'œstrogénothérapie enregistre d'emblée 20 % de cancers « résistants ».

Huggins (69) avait d'ailleurs, dès 1946, parlé de cancers « androgeno-independants » et tentait d'expliquer cette constatation en faisant intervenir la présence des glandes surrénales, d'où les ablations chirurgicales réalisées depuis.

Ne pourrait-on pas soulever l'hypothèse suivante : il doit exister non pas un, mais des cancers de la prostate, dont la réponse aux diverses thérapeutiques n'est pas du tout superposable.

A ce propos, Bricaire (17) signale qu'il est inutile de pratiquer la surrénalectomie bilatérale chez les sujets présentant un cancer histologiquement indifférencié, car l'insuccès est total.

Nous avons été frappés de l'inexorabilité des cancers anaplasiques observés à la clinique d'urologie et ce, en dépit de la mise en œuvre de thérapeutiques éprouvées. D'ailleurs, Dukes et Masina (43), pour les tumeurs de la vessie, de la Pena et de Castro (95), pour les néoplasmes de la prostate relatent des résultats comparables et sans espoir.

Evans (46) avait signalé, il y a quinze ans, que les cancers typiques de la prostate ont une évolution spontanée de cinq ans et donnent des métastases dans 20 % des cas, alors

que les néoplasmes atypiques ont une issue fatale en moins de deux ans et provoquent des métastases dans 45 % des cas.

Ces quelques notions convergentes, dégagées depuis peu, expliquent la multiplicité des traitements, appliqués souvent sans le secours de l'histopathologie, indispensable cependant pour dégager les relations qui peuvent exister entre les caractéristiques de chaque groupe de tumeurs et les réponses qu'elles fournissent aux traitements qui leur sont opposés. Nous essaierons dans un chapitre spécial de préciser ces idées.

COL UTERIN

1° Fréquence et évolution spontanée.

Le cancer génital occupe chez la femme une très grande place.

D'après Limburg (14) (1917-1947), le cancer du col en fournit les 72 %; Treite (14) (1928-1937) cite le chiffre de 80 %. En France, P.-F. Denoix (39) indique quatre mille décès par an (1947-1948). D'après Meigs (14), la morbidité générale due au cancer du col chez les femmes de plus de 30 ans, serait de 1,6 %.

Signalons, en passant, que le cancer du col serait rarissime chez les religieuses : six cas sur 26.000 religieuses (57).

Que savons-nous de l'évolution spontanée du cancer du col utérin ?

D'après Todd (14), les chances de guérison décroissent de 3,33 % par semaine, après l'apparition des premiers signes cliniques. Aussi, un diagnostic précoce s'impose-t-il.

2° Le diagnostic.

Nous allons passer en revue les nombreux procédés dont disposent les praticiens et spécialistes pour diagnostiquer le cancer du col utérin.

Nous trouvons d'abord :

A) La clinique qui déclenche souvent les diverses recherches.

L'hémorragie serait le premier signe dans 67 % des cas (Harnett [66], César [24]) et l'écoulement leucorrhéique chez 20 % des malades (Harnett [66], César [24]).

L'examen physique : toucher vaginal et examen au spéculum sont des méthodes plutôt grossières impliquant la présence d'une tumeur déjà étendue.

B) Maintenant, nous allons énumérer brièvement les examens dit complémentaires :

a) Le test de Lahm-Schiller (102) au lugol qui orientera la biopsie, est considéré comme excellent (53).

b) La colposcopie (53) qui donne dans des mains initiées de très bons renseignements (102).

c) L'hystérographie (102) qui n'a eu que peu de succès.

d) Le curetage biopsique (102) pour le cancer endocervical qui serait grevé de risques de perforation et d'hémorragie.

e) La conisation du col (Ayre) (102) utilisée exceptionnellement pour préciser l'endroit du col d'où proviennent les cellules malignes.

f) D'autres moyens récents sont encore à l'étude (77) :

— Le dosage de la β-glycuronidase,

— Les empreintes tissulaires,

— La colpomicroscopie,

— La modification du réticulum utérin.

g) La grande méthode, la seule qui apporte la certitude, est la méthode microscopique et ses deux modalités : le cytodiagnostic et l'histopathologie.

Le cytodiagnostic (14-77), basé sur les travaux de PAPANICOLAOU, a été l'objet de nombreuses discussions. Résolument combattu, au début, par certains anatomopathologistes, il est entré dans la pratique médicale courante, car il est une arme efficace dans la lutte contre le cancer. Il permettrait, en effet, le dépistage et la demande de biopsie bien avant la clinique. Il n'est pas traumatisant. Il exige, néanmoins, des spécialistes très qualifiés.

Cette méthode a donné : à GRAHAM et MEIGS (1948) (77), 0,04 % d'erreur; à GRAHAM-MACGRAW (1950) (77), 1,2 %; à VARANGOT (77), 0,5 % sur 4.650 malades.

Le pourcentage des faux positifs doit être de l'ordre de 1 %, sinon, c'est l'inexpérience du cytologiste et non la valeur de la méthode qui est en cause.

D'ailleurs, FUNCK-BRENTANO (53) fait remarquer, à propos du cancer intraépithélial, que c'est à cette prime étape que la desquamation cellulaire est la plus riche et que le diagnostic se pose avec le plus de facilité. Pour les faux négatifs, dus souvent à la nécrose, à la phagocytose, à l'inflammation, il s'agit souvent de cancers avancés dont le diagnostic est aisément fait, sans qu'il soit nécessaire de recourir au cytodiagnostic.

En résumé, le cytodiagnostic est un excellent moyen de dépistage avec trois restrictions :

— Le siège de la lésion n'est pas indiqué,

— L'interprétation est difficile,

— La confirmation par l'histopathologie est indispensable.

On a aussi insisté sur le prix de revient élevé et les inconvénients psychiques pour les malades.

Sicard (116) a attiré l'attention sur son intérêt pronostique pour dépister les récidives locales; mais Funck-Brentano (53) a fait remarquer que le danger est surtout à distance, dans les aires ganglionnaires; donc ne montrons pas d'optimisme pronostique sans réserve.

Signalons une autre modalité du cytodiagnostic : le cytodiagnostic en contraste de phase de Macciotta et Bertaglia (cité par Bret et Legros [16]).

En définitive, le dernier mot appartient à l'histopathologie qui est décisive, car le seul critère de malignité admis : l'envahissement destructif des plans sous-épithéliaux, est de son ressort, cependant elle ne peut être utilisée avec succès que lorsque les autres examens ont entrainé une suspicion et orienté son application.

3° L'histopathologie.

C'est une question qui a suscité de nombreuses recherches dont nous allons donner une analyse succincte.

Poilleux et Devimeux (94) (1948) divisent les cancers du col utérin en deux grands groupes :

— Les cancers du museau de tanche,

— Les cancers endocervicaux.

Parmi les cancers du museau de tanche se rencontrent des épithéliomas pavimenteux (malpighiens) et des adénocarcinomes.

Parmi les cancers endocervicaux, on a individualisé des épithéliomas glandulaires et des adénomes malins.

Signalons, à ce propos, le travail de Leroux et Millot (88) sur les épithéliomas utérins du canal cervical dont la fréquence serait de 5 % des cancers utérins.

Ces auteurs font remarquer que le canal cervical est une zone de transition renfermant des éléments cylindriques (à différenciation glandulaire tardive) et des éléments malpighiens. Ainsi s'explique le polymorphisme des tumeurs qui s'y développent. Les auteurs concluent à l'impossibilité d'établir une classification histologique rigoureuse. Néanmoins, selon eux, quatre groupes peuvent être distingués :

— Les épithéliomas cylindriques (adénocarcinomes),

— Les épithéliomas malpighiens,

— Les épithéliomas mixtes (indifférenciés),

— Les épithéliomas complexes.

Les épithéliomas cylindriques se subdivisent en épithéliomas organisés, soit végétants (papillaires), soit canaliculaires (sécrétants), et en épithéliomas sans architecture, pouvant mener au cancer anaplasique.

Dans le cadre des épithéliomas indifférenciés, Leroux et Millot (88) rangent toutes les tumeurs formées de boyaux pleins dont les caractères morphologiques sont imprécis; en eux, se manifestent les deux potentialités des cellules originelles : épidermique et mucipare.

Dans la catégorie des épithéliomas complexes, les auteurs (88) ont dû réunir toute une série de cas où voisinent les néoformations glandulaires et les boyaux malpighiens, parfois sur le même fragment, parfois sur des fragments prélevés en des points différents.

Ce travail montre bien toutes les difficultés rencontrées dans l'étude et la classification histopathologiques des tumeurs malignes, surtout dans les zones de transition tissulaire.

Poursuivons néanmoins l'exposé dû à POILLEUX et DEVIMEUX (102).

Dans les épithéliomas malpighiens (pavimenteux), ils distinguent quatre groupes qui se répartiraient ainsi, en pourcentage, suivant les auteurs :

a) Carcinomes épidermoïdes spinocellulaires : 18 à 47 %.

b) Carcinomes épidermoïdes basocellulaires : 36 à 43 %.

c) Formes intermédiaires : 6 à 32 %.

d) Formes indifférenciées pouvant mener au cancer anaplasique.

Ces épithéliomas seraient, en outre, mucisécrétants dans un tiers des cas.

D'ailleurs, coexisteraient fréquemment sur les mêmes coupes, les deux structures histologiques : épidermoïde et cylindrique.

Les adénocarcinomes représenteraient 3,5 à 5 % des cas.

PENDL, SCHULLER et VON STUPER (117) ont établi une classification morphologique comprenant seize rubriques qui se répartissent en cinq grands groupes :

a) Carcinomes épidermoïdes : onze rubriques.

b) Carcinomes non épidermoïdes : deux rubriques.

c) Type mixte.

d) Adénocarcinome.

e) Forme particulière.

Les carcinomes épidermoïdes comprennent un type différencié avec deux sous-types, cutané (trois possibilités) et muqueux (six possibilités), et un type peu différencié avec deux sous-types.

Cette classification complexe n'amène pas de progrès sensible.

Les Japonais Akazaki (3) et Imai (3) ont tenté une classisur l'étude du développement du parenchyme cancéreux et de fication à visée pronostique : la classification C.P.L., basée la stroma-réaction.

D'après eux, il y aurait trois groupes :

— Groupe C ou forme fibreuse (cirrhotique) caractérisée par une réaction cellulaire et une prolifération du stroma.

— Groupe P ou forme progressive, avec trois sous-groupes, montrant l'envahissement des espaces cellulaires par des cellules cancéreuses.

— Groupe L ou forme lymphatique, avec quatre sous-groupes.

Mais ces travaux ne semblent pas donner de clarté dans une question déjà confuse.

En Angleterre, Glücksmann (61) et Gilmour (60) ne distinguent que trois groupes :

— Groupe D ou épithéliomas malpighiens, 32 %,

— Groupe C ou adénocarcinomes, 5 %,

— A.P. ou tumeurs anaplasiques, 56 %.

D'après le pourcentage indiqué, 56 %, nous voyons que ces auteurs donnent un sens large à la rubrique anaplasique. Pour eux, les tumeurs anaplasiques sont faites presque entièrement de cellules hautement anaplasiques, avec peu ou pas de tendance à la différenciation.

Ils englobent donc de nombreux cancers simplement atypiques.

Nous reprendrons cette question dans le chapitre de l'anaplasie.

Nous voyons donc que, dans ce cas également, nous nous heurtons à de grandes difficultés pour arriver à une vue d'ensemble de l'histopathologie du cancer du col utérin.

Les difficultés se sont encore accrues depuis l'individualisation du *cancer intraépithélial* (53). Celui-ci est défini comme une lésion néoplasique maligne du revêtement du col (exo et endocol), sans envahissement du tissu conjonctif sous-épithélial

Le diagnostic histologique est fondé sur les anomalies cellulaires et les anomalies architecturales.

Les anomalies cellulaires comprennent :

1° L'anaplasie caractérisée par :

— L'irrégularité de taille et de forme des cellules,

— La basophilie du cytoplasme,

— La diminution ou la disparition du glycogène,

— L'augmentation du rapport nucléoplasmatique.

2° Les atypies nucléaires.

3° Les anomalies de prolifération:

— Quantitatives : mitoses en nombre excessif;

— Qualitatives : mitoses anormales;

— Topographiques : présence de mitoses dans les couches superficielles.

Les anomalies architecturales comprennent :

1. La discontinuité entre le revêtement normal et le revêtement pathologique en raison des anomalies sus-décrites.

2. Le bouleversement structural avec disproportion de l'épaisseur relative des différentes couches (accroîssement d'épaisseur de la couche indifférenciée).

Aucun de ces caractères histologiques n'est spécifique, mais les plus importants sont :

— L'anaplasie,

— Les anomalies qualitatives des mitoses,

— La discontinuité structurale.

A propos de ce cancer intraépithélial se pose le problème de savoir si on a :

— Soit un stade initial,

— Soit une forme de tumeur très discrète et longtemps localisée.

Dans le premier cas, on conclut à un stade zéro qu'il y aurait intérêt à dépister histologiquement puisqu'il est strictement localisé.

Dans le second cas, le dépistage précoce présente le même intérêt, mais l'importance est moindre car une forme n'est qu'une particularité, alors qu'un stade a un caractère général.

A l'issue de ce long chapitre, justifié par l'abondance et la complexité des faits, nous constatons l'existence d'une terminologie disparate, souvent incomplète, englobant des notions très différentes comme le montre l'article de FUNCK-BRENTANO (53) qui désigne par le terme anaplasie des faits distincts de ceux que nous étudions. Il nous aura donc fallu réaliser un long « inventaire » des connaissances histologiques et des résultats thérapeutiques du cancer du col utérin, afin d'essayer d'intégrer le cancer anaplasique et ses caractéristiques dans les grands cadres d'étude.

4° Traitement.

Quelles sont les possibilités qui s'offrent aux spécialistes ? Voici la liste que fournissent POILLEUX, WALLON et DEVIMEUX (103) :

A) Le traitement par les radiations qui comprend :

1° La Curiethérapie qui groupe :

Les appareils intracavitaires,

Les foyers interstitiels,

La télécuriethérapie (voie transcutanée),

L'emploi du radio-cobalt (JOHENSON).

2° La rœntgenthérapie et son dernier-né, le bétatron (PIZON) (98-101).

3° L'association de curiethérapie et de rœntgenthérapie.

B) Le traitement chirurgical radical.

C) L'électro-coagulation.

D) Le traitement mixte radio-chirurgical simultané.

E) Les thérapeutiques chirurgicales de complément.

Après cette énumération, pouvons-nous faire le point actuel ? Insistons d'abord sur le fait que la décision thérapeutique est prise en fonction de la catégorisation des lésions, suivant la nomenclature de Genève.

Nous laisserons de côté la stade zéro qui suscite encore des controverses (53-77).

Au stade I, d'après S. LABORDE (80-83), la radiothérapie seule, donne actuellement les meilleurs résultats : une survie supérieure à cinq ans (c'est-à-dire la guérison) : pour HEYMANN (83), 77 %; à Louvain (83), 76 %; à Paris (83), à Londres (83), 73 %.

L'hystérectomie complémentaire élargie ne semble pas devoir être conseillée d'une manière systématique.

Au stade II, CARULLA-RIERA conseille le radium local et, une semaine après, pendant un mois, la rœntgenthérapie extérieure.

S. Laborde donne 50 % de guérison.

Aux stades III et IV, les avis sont partagés.

Des chirurgiens très habiles, comme Brunschwig, ont d'aussi bons résultats que les radiothérapeutes, et, parfois des chiffres supérieurs.

Les guérisons sont donc de moins en moins fréquentes avec le stade auquel le traitement est appliqué.

En conclusion, nous remarquerons que, si le cancer anaplasique est parfois évoqué, ses caractéristiques sont peu étudiées.

Il nous faudra donc tenter d'apporter quelques précisions en essayant d'inclure les notions dégagées dans l'ensemble des faits parfaitement établis.

CHAPITRE III

L'ANAPLASIE

Anaplasie vient du grec « anaplasis » qui dérive lui-même du verbe « anaplassein » (refaire).

Pour Hippocrate, anaplasie désignait la réduction d'une fracture ou d'une luxation.

Actuellement, ce serait le processus par lequel certaines cellules perdent une partie de leurs caractères propres, sans pourtant retourner à l'état de cellules primitives; l'anaplasie est une métaplasie régressive.

Le terme d'anaplasie est dû à von Hansemann (46) qui soutint, de 1893 à 1920 (89), une théorie pathogénique des néoplasmes, basée sur une modification préalable des cellules, quelle que soit leur place.

Von Hansemann (89) constatant que les cellules cancéreuses perdent plus ou moins leur aptitude à se différencier, attribue cette perte à une modification complète dans la constitution des cellules. Il crée pour caractériser ce phénomène, le mot anaplasie. La cellule anaplasique est comparable à une cellule embryonnaire; elle en a, en outre, la fertilité.

Masson (89) définit l'anaplasie comme le type ancestral ou simplifié, régressif, suivant lequel un tissu faisant partie d'une

famille, est amené à se différencier par la métaplasie relative.

Maintenant que l'anaplasie est précisée, que faut-il entendre par *cancer anaplasique* ?

Delarue (36) définit le cancer anaplasique comme un cancer dans lequel la dédifférenciation morphologique et fonctionnelle est totale. Il peut alors être difficile de préciser si l'on a affaire à un épithélioma ou à un sarcome.

Expliquons-nous. Le tissu cancéreux est formé de deux éléments constitutifs fondamentaux : le parenchyme spécifique, c'est-à-dire l'ensemble des éléments cellulaires et de la substance fondamentale spécifiques, auxquels la tumeur doit son nom, et le stroma, ou tissu de soutien, qui constitue la charpente de la tumeur.

Parenchyme et stroma forment un tout morphologique et biologique. Le stroma, charpente conjonctivo-vasculaire du tissu cancéreux, joue, vis-à-vis de lui, un rôle de soutien et un rôle nourricier.

Dans les épithéliomas (carcinomes), les cellules du parenchyme rappellent, par leur disposition, la disposition des cellules normales : groupements trabéculaires ou glandulaires, tandis que dans les sarcomes, ce sont les complexes syncytiaux qui évoquent l'origine du tissu tumoral.

Les caractères structuraux des tissus cancéreux tendent donc à rappeler, avec plus ou moins de fidélité, la structure des tissus où ils ont pris naissance. C'est ainsi que peuvent être distingués trois groupes :

a) Les cancers typiques formés d'éléments dont l'agencement évoque le tissu normal. En réalité, ce n'est souvent qu'une caricature du tissu normal, témoignant d'un certain degré de dédifférenciation.

b) Les cancers atypiques réalisent une pullulation cellulaire, sans différenciation tissulaire, ni organisation. La dédifférenciation peut exister à des degrés divers.

Dans certains cas, la dédifférenciation morphologique est complète, mais la différenciation fonctionnelle persiste : exemple les « cellules en bague à chaton » qui sécrètent du mucus, réalisent un aspect fonctionnellement typique.

Dans d'autres cas, il n'y a plus ni groupements, ni organisation, mais les cellules ont conservé un aspect relativement caractéristique, malpighien par exemple, sans toutefois la moindre tendance à la maturation.

Parfois, enfin, la dédifférenciation est totale, on a le cancer anaplasique.

c) Dans une même tumeur, on trouve fréquemment différents degrés de dédifférenciation. Exemple, au niveau de la glande mammaire et de l'estomac, on rencontre une différenciation relative en surface, et l'anaplasie en profondeur.

La dédifférenciation est plus accusée à mesure que le cancer progresse.

Il arrive même qu'un cancer soit anaplasique dans sa localisation première, et encore différencié au niveau de ses métastases.

Enfin, on connaît des cancers dont la dédifférenciation progresse avec les récidives.

Inversement, le cancer peut se redifférencier en progressant et au cours des récidives.

L'évolution d'un cancer n'est donc pas fixée à l'avance. L'indifférenciation et la différenciation tiennent à des conditions biologiques locales et générales.

En résumé, nous dirons que le cancer anaplasique se définit comme le stade ultime dans l'atypie du cancer. Il est caractérisé par sa dédifférenciation morphologique et fonctionnelle, par son anarchie structurale complète et par la dislocation totale de toute organisation pour aboutir à un véritable « éparpillement » cellulaire.

Il s'agit d'un cancer très rare (Closon [29], 4 ‰; Dargent [31], 6 sur 250).

OBSERVATIONS

1° Cancers de la vessie.

a) *M. P... L...* (Service du Professeur DARGET), âgé de 63 ans, entre le 5 juillet 1951 en clinique.

Il est en anurie, le cathétérisme est impraticable. Une cystoscopie est réalisée : les orifices urétéraux sont introuvables.

Le 7 juillet, le chirurgien réalise une néphrostomie gauche. Le 7 août, la radiumthérapie est entreprise : 9 aiguilles sont implantées.

Le 1er septembre, le malade sort de la clinique. Il est mort à la fin de 1953, deux ans et demi après.

L'examen anatomopathologique montra l'existence d'un épithélioma anaplasique de la vessie, ayant atteint jusqu'aux orifices urétéraux. Voici le compte rendu du Professeur H. LEGER (10 octobre 1951).

« L'épithélium de revêtement se montre un peu épaissi et dessine, dans les endroits où il est respecté, de nombreux replis, parfois assez profonds. En plusieurs zones, il est abrasé et remplacé par une bande granulomateuse. Ce qui retient surtout l'attention, c'est l'existence de plages cellulaires irrégulières sans limites précises, paraissant se développer entre le revêtement épithélial ou la bande granulomateuse, et le muscle vésical, présentant quelques points de contact avec l'épithélium et pénétrant plus ou moins profondément entre les fibres musculaires. Les cellules qui constituent ces plages sont, le plus souvent, volumineuses, tantôt tassées les unes contre les autres, tantôt éloignées et plus ou moins iso-

lées. Leur forme est irrégulière, soit arrondie, soit allongée, à tendance fusiforme. Le noyau est souvent monstrueux, bourgeonnant: il présente toujours d'importantes anomalies et des figures de mitose. Le cytoplasme est plus ou moins abondant; il contient fréquemment des vacuoles, refoulant le noyau et se colorant parfois au mucicarmin. Un tissu conjonctif lâche, fibrillaire, souvent œdémateux et souvent infiltré d'éléments inflammatoires accompagnés de nombreux néovaisseaux, sépare ces plages néoplasiques.

L'ensemble des caractères observés permet de penser à un épithélioma anaplasique de la vessie.

Par contre, la prostate ne montre pas de groupements cellulaires néoplasiques.

b) *M. A... L...* (Service du Professeur DARGET), âgé de 54 ans, entre en clinique le 8 mars 1953.

Il présente un néoplasme infiltrant occupant le tiers de la vessie, à gauche, cachant l'orifice urétéral et s'approchant du col vésical.

La tumeur est sentie au toucher rectal.

Il est traité le 12 mars par radiumthérapie : 8 aiguilles à 3,33 plus 2 aiguilles à 2 dans le centre de la tumeur, plus 2 aiguilles à 2 extra-vésicales.

L'uretère gauche, dilaté, est mis à la peau.

L'histologie montre un épithélioma malpighien atypique infiltrant, évoquant en de nombreuses plages, le cancer anaplasique.

Le malade sort de clinique le 4 avril. Il est mort deux ans après.

c) *M^me T...* (Service du Professeur DARGET), âgée de 66 ans, entre en clinique le 24 octobre 1952 pour cancer de la vessie.

Elle est traitée par radiumthérapie le 28 octobre : 8 aiguilles à 3,3 dont six dans la vessie, deux en dehors.

La malade sort de clinique le 18 décembre 1952.

L'examen histologique a montré une dégénérescence épithéliomateuse du revêtement pavimenteux. Une tendance à l'aspect anaplasique a été notée.

La malade est morte deux ans après.

2° Cancers du col utérin.

a) *M*me *M... S...*, 49 ans, entre à Robert-Picqué le 1er février 1954 pour métrorragie, ayant débuté en décembre 1953.

Elle a subi en 1951 l'opération de Halsted pour un épithélioma colloïde du sein gauche.

Elle a reçu localement 4.500 R en août 1951.

L'examen histologique de la lèvre supérieure, suspecte (25 février 1954), montre l'existence d'un épithélioma atypique anaplasique.

Il n'y a rien à signaler au niveau de la cicatrice de Halsted. Il n'y a pas d'adénopathie.

La radio pulmonaire est normale.

Un traitement roentgenthérapique est entrepris le 16 mars 1954 et dure jusqu'au 3 mai 1954.

La dose totale est de 12.000 R. En plus, la curiethérapie dure du 4 avril au 13 mai 1954 : colpostat 10+10 et sonde endocervicale de 10. La dose totale est de 68,6 m.c.d.

La malade quitte Bergonié le 22 mai 1954.

Elle est décédée le 24 janvier 1955, un an après le début clinique de son cancer.

b) *M*me *X... L...*, 42 ans.
Cette femme a été vue en juin 1953.

Le diagnostic histopathologique était : cancer anaplasique du col utérin.

Elle a subi le traitement mixte : radiothérapie plus hystérectomie.

En novembre 1955, deux ans après, elle était en pleine récidive, avec gros œdèmes des membres inférieurs et ascite. Son état général était très mauvais. La malade était sous opiacés.

CHAPITRE IV

CONSIDERATIONS GENERALES A PROPOS DE L'ANAPLASIE

Des observations que nous avons retenues, quelles sont les conclusions que nous pouvons dégager ?

Le cancer anaplasique, tel que nous l'avons défini, est rare. Mais il est très grave car sa marche est très rapide et sa thérapeutique purement palliative, au moins actuellement.

La survie est de l'ordre de deux ans.

Le pronostic est donné par l'histopathologie qui est ainsi, en partie, réhabilitée de son impuissance à prévoir l'évolution des tumeurs malignes.

Passons en revue la littérature pour noter ce que pensent les auteurs étrangers et français.

Pour le cancer anaplasique de la vessie, DUKES et MASINA (43) ont écrit qu'il était rare, très envahissant, précocement métastasiant et de très mauvais pronostic.

Pour le cancer anaplasique de la prostate, DE LA PENA, et DE CASTRO (95) disent qu'il est insensible à l'œstrogénothérapie, ce que corrobore BRICAIRE qui affirme qu'il est inutile de prati-

quer la surrénalectomie bilatérale chez les sujets présentant un cancer histologiquement indifférencié car l'insuccès est total. De la Pena et de Castro (95) ajoutent que l'histopathologie accorde plus de malignité au carcinome anaplasique, car les néoplasies histologiquement très dédifférenciées, sont actuellement sans espoir thérapeutique, même palliatif.

Feyte (49) a constaté que la survie des cancers typiques traités depuis 1947 dépasse en moyenne quatre ans, alors que celle des cancers atypiques est d'environ trois ans.

Evans (46), de son côté, a signalé que la survie, sans traitement, décroît des groupes I-II (cinq ans), au groupe IV (un an neuf mois), et que la survenue des métastases croît des groupes I-II (20 %) au groupe IV (45 %).

Ces résultats concernent, il est vrai, les cancers typiques et atypiques; mais le cancer anaplasique étant le stade ultime du cancer indifférencié, les conclusions précédentes s'appliquent à plus forte raison à son cas.

Pour le cancer anaplasique du col utérin, un des premiers cas décrits est celui publié par Brocq et Palmer (18), en 1936. Ce cas réunit les différentes étapes du cancer : typique, atypique et anaplasique. Il est dit lymphophile et donne précocement des métastases.

Closon, Desaive et Gosselin (29), sur 994 cas de cancers du col utérin, trouvent 4 épithéliomas atypiques pseudo-sarcomateux, c'est-à-dire anaplasiques.

Dargent et Guillemin (31), sur 250 cas, signalent six cas de cancers anaplasiques qu'ils qualifient de très graves, soit parce qu'ils sont très adénogènes, soit parce que la lésion primaire est peu radio-sensible.

Nous voyons donc que le cancer anaplasique est rare et très malin.

Gilmour (60) et Glücksmann (61) parlent eux aussi de tumeurs anaplasiques.

Pour eux, au même stade clinique, les tumeurs différenciées donnent une survie meilleure que les tumeurs anaplasiques (76 % contre 52 %) et réagissent mieux au traitement radiothérapique.

Les tumeurs anaplasiques s'accroissent plus vite que les tumeurs différenciées.

Faisons remarquer que Gilmour et Glücksmann donnent un sens large au terme tumeurs anaplasiques : ils entendent tumeurs indifférenciées. Néanmoins, leurs conclusions sont valables et à plus forte raison pour le dernier stade du cancer atypique.

Nos observations et celles que nous avons pu relever dans les publications sont en faveur du rôle pronostique de l'histologie, tout au moins quant aux cancers anaplasiques.

Par contre, certains auteurs affirment que l'aspect histologique de la tumeur ne permet de tirer aucune conclusion sur le pronostic et la radiosensibilité des tumeurs malignes.

Ainsi, Lacassagne (30) développe cette idée et conclut : par empirisme, on admet que les épithéliomas typiques sont les plus radiosensibles et les adénocarcinomes les moins radiosensibles.

Closon et ses collaborateurs (29) disent également que le type histologique ne semble pas permettre de présumer du pronostic.

S. Laborde (80), pour le cancer du col utérin, développe le même point de vue.

Pour elle, l'examen histologique n'apporte pas de grandes précisions sur les possibilités de guérison d'un cancer du col.

Au niveau du col utérin, les types histologiques sont difficiles à définir avec précision en raison de l'extrême rareté des variétés pures et de la fréquence des formes de passage entre les épithéliomas indifférenciés et les épithéliomas à évolution épidermoïde complète. De plus, l'aspect histologique varie souvent avec les divers points de la coupe et les fragments examinés.

Les échelles de radiosensibilité que l'on a essayé d'établir entre les différentes formes malpighiennes restent sans application pratique.

Quant aux adénocarcinomes (83), ils jouissent d'une curabilité analogue à celle des cancers malpighiens.

Döderlein (41) est d'un avis opposé. Pour lui, l'adénocarcinome du col comporte un pronostic plus sérieux que l'épithélioma pavimenteux du col, car il fait des métastases plus précoces et il est moins radiosensible. Il préconise l'association chirurgie-irradiation qui lui donne 40 % de guérison au lieu de 25 %.

S. Laborde (83) fait remarquer que les mauvais résultats de l'irradiation seule sont dus à l'extension insoupçonnée de l'adénocarcinome du col qui nécessite une thérapeutique en rapport avec son extension.

En opposition avec les idées de ces auteurs, nous avons trouvé plusieurs documents de valeur inégale.

Courtial (30), dans l'encyclopédie médico-chirurgicale, écrit que la radiosensibilité des tumeurs malignes est en corrélation avec leur constitution histologique. Par ordre de sensibilité, cet auteur distingue quatre catégories :

A) Ce groupe comprend : les sarcomes des organes hématopoïétiques et les séminomes du testicule et de l'ovaire;

B) Ce groupe renferme : les épithéliomas de la peau et les épithéliomas des muqueuses pavimenteuses (cavité buccale, col utérin, etc...);

C) Cet ensemble est un groupe de transition : sont sensibles les adénocarcinomes du col et du corps utérin; sont à la limite les adénocarcinomes du sein et les épithéliomas bronchiques; sont résistants les adénocarcinomes du tube digestif, de leurs annexes et les cancers glandulaires du rein;

D) Cette catégorie renferme les tumeurs résistantes :

— Les tumeurs du tissu de soutien,

— Les tumeurs du tissu nerveux,

— Les mélanomes malins.

Courtial fait d'ailleurs remarquer que la radiosensibilité ne doit pas être confondue avec la radiocurabilité.

Pour parler de guérison d'une tumeur maligne, la survie, sans récidive locale ni métastatique, doit être supérieure à cinq ans (cette définition ne vaut pas pour la tumeur mixte de la parotide).

En se basant sur la radiocurabilité, c'est le groupe B qui vient en tête, c'est-à-dire celui des épithéliomas des muqueuses pavimenteuses.

De son côté, Glücksmann (62) fait une excellente mise au point sur le sujet suivant : radiosensibilité et radiocurabilité.

Il rappelle que le but du radiothérapeute est d'agir contre les cellules malignes *in situ;* il est donc intéressé par la biologie de la tumeur, le type de cellules malignes présentes et, surtout, le comportement des cellules malignes après irradiation.

A ce propos, il fait justice d'une opinion assez répandue, il n'y a pas si longtemps. On avait noté, en effet, que les tumeurs anaplasiques par opposition aux types plus différenciés, fondaient nettement après irradiation. On avait conclu à une plus grande radiosensibilité, conclusion en accord avec l'expérience classique de BERGOGNIÉ et TRIBONDEAU (61) (1906, sur le testicule de rat normal) qui précisaient :

« Les rayons X agissent avec d'autant plus d'intensité sur les cellules que l'activité reproductrice de ces cellules est plus grande, que leur devenir karyokinétique est plus long, que leur morphologie et leurs fonctions sont moins définitivement fixées. »

Cette généralisation ne peut être faite que si on pose l'équation : immaturité des cellules normales égale anaplasie des cellules malignes.

Cette conclusion a été attaquée par plusieurs auteurs, en particulier VON HANSEMANN (61) créateur du terme anaplasie. L'existence d'un différence fondamentale entre l'immaturité normale des tissus et l'anaplasie est montrée par le fait que la croissance naturelle des tissus immatures ou embryonnaires se termine par la différenciation alors que, pour celle d'une tumeur anaplasique, il n'en est rien. Puisque le tissu anaplasique est incapable de différenciation, sa réponse aux radiations est réduite à l'arrêt temporaire de la division cellulaire et à l'apparition de cellules dégénérées. La fonte de la tumeur qui en découle peut être assez grande pour être interprétée provisoirement comme une réponse favorable.

Les cellules d'une tumeur anaplasique qui survivent sont des cellules à mitoses potentielles qui, après intervalle, peuvent se multiplier sous une surface d'apparence normale et guérie. Aussi radiosensibilité et radiocurabilité ne sont-elles pas forcément synonymes (CADE, 1940) (61).

Dans les tumeurs différenciées, les cellules malignes conservent leur possibilité de différenciation et, après irradiation, bien que quelques-unes éclatent pendant un essai de division, beacoup se différencient et ainsi se « stérilisent ». Dans ces tumeurs, chaque cellule survivante n'est pas une cellule qui pourra se diviser. Quand les cellules se sont kératinisées, elles ne sont pas affectées par l'irradiation et peuvent persister longtemps. Ceci peut empêcher la disparition de la tumeur et accréditer l'idée d'une radiorésistance.

Les tumeurs anaplasiques présentent, pour le même volume de tissu, un nombre de cellules malignes capables de division, plus élevé que les tumeurs différenciées. Cette caractéristique explique leur nombre élevé aux stades III et IV quand elles sont vues pour la première fois.

En résumé, il nous semble que l'opinion de LACASSAGNE et LABORDE doive être nuancée : l'histopathologie a son rôle à jouer dans l'établissement du pronostic de certains néoplasmes comme les cancers anaplasiques et dans le choix de la thérapeutique la plus efficace.

Au terme de ce chapitre, nous nous permettrons d'insister sur quelques points.

Nous constatons la grande difficulté qu'il y a à classer les faits et l'impossibilité d'utiliser avec profit de nombreuses publications tant que ne règnera pas une terminologie précise.

Ainsi, en ce qui concerne l'anaplasie, nous devons distinguer d'emblée le cas très particulier du cancer intraépithélial du col utérin (53), tout à fait différent des cancers anaplasiques que nous avons rapportés.

Mais, à côté de cette notion très spéciale, il nous faut signaler la désignation regrettable de nombreux cancers indifférenciés sous l'étiquette de néoplasmes anaplasiques (Glücksmann [61], Gilmour [60]).

Par contre, d'autres auteurs parlent de tumeurs malignes se trouvant à l'extrême limite de l'atypie, sans envisager le groupe autonome des cancers anaplasiques (Totten [120], Evans [46], Closon [29]).

Enfin de rares auteurs conçoivent sensiblement comme nous, les néoplasmes anaplasiques (Dukes [43], de la Pena [95], Edwards [45], Dargent [31]).

Il serait pourtant du plus haut intérêt de bien individualiser ce groupe de tumeurs malignes afin de tirer les conclusions pronostiques et thérapeutiques qui découlent de leur étude et de leur diagnostic microscopique.

CONCLUSIONS

1. Après avoir passé en revue les moyens de diagnostic et les possibilités thérapeutiques actuelles des cancers de la vessie, de la prostate et du col utérin, nous constatons que nos possibilités de guérison ou de rémission augmentent chaque année. Néanmoins, nous enregistrons encore des échecs complets. Nous pensons qu'il existe une relation entre l'aspect microscopique de certaines tumeurs malignes et leur réponse aux diverses thérapeutiques que nous pouvons leur opposer.

2. Une étude succincte de l'histopathologie des néoplasmes de la vessie, de la prostate et du col utérin, nous a montré l'existence d'une terminologie disparate, grevée de lacunes assez importantes. Nous insisterons donc, sur la nécessité d'une nomenclature précise et comparable, étayée de classifications judicieuses et admises par la majorité, tout en reconnaissant les difficultés d'une telle entreprise.

3. Le cancer anaplasique se définit, pour nous, comme le stade ultime dans l'atypie du cancer. Il est caractérisé par sa dédifférenciation morphologique et fonctionnelle, par son anarchie structurale complète et par la dislocation totale de toute organisation aboutissant à un véritable « éparpillement » cellulaire.

4. Le cancer anaplasique est toujours de pronostic sévère . dans notre expérience, la mort s'est produite dans les deux ans. En premier lieu, il est, dans la majorité des cas, diagnostiqué

tardivement. D'autre part, son évolution spontanée est rapidement fatale. Enfin, sa thérapeutique n'est que palliative, car c'est un cancer insensible aux possibilités curatives actuelles.

Pour la vessie, la mort survient en deux ans, alors que les sujets atteints de cancer typique survivent quatre ans et plus (Darget).

Pour le col utérin, la survie n'est que de deux ans, alors que la guérison des cancers typiques est presque la règle, au stade I.

Pour la prostate, la survie des malades atteints de cancer typique est de deux ans supérieure à celle des patients traités pour un cancer atypique. Nous ne pouvons pas donner de chiffre plus précis pour le cancer anaplasique, car les cas, rencontrés par nous, sont trop récents pour en avoir la conclusion. Nous pouvons néanmoins signaler que la fréquence des métastases varie au moins du simple au double (Evans).

5. Le cancer anaplasique, tel que nous l'avons défini, est heureusement très rare : Closon, sur mille cas, en a trouvé quatre (0,4 %); Dargent en signale six sur deux cent cinquante (2,4 %).

6. L'histopathologie permet d'établir, pour le cancer anaplasique, un pronostic toujours très sombre. Elle devrait suggérer des recherches et des innovations thérapeutiques puisque les traitements classiques ne donnent que des échecs dans les cancers anaplasiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Le Doyen :
R. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président :
R. DE GRAILLY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 27 avril 1956
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abel (L.-V.-C.). — L'influence du traitement par les œstrogènes sur la structure anatomopathologique du cancer prostatique. Thèse Bordeaux, 1951, n° 1.

2. Aboulker (P.), Chomé (J.). — Le cytodiagnostic des tumeurs de vessie; étude critique. *J. Urol. Méd. Paris*, 1954, *60*, 220-237.

3. Akazaki (K.). — Some problems in the pathologic histology of carcinoma of Cervix uteri, with special consideration on its relationship to prognosis. *Gann*, Tokio, 1953, *44*, 401-420.

4. Andrews (G.-S.). — Latent carcinoma of the prostate. *J. Clin. Path.*, 1949, *2*, 197-208.

5. Aubertin (E.). — Le traitement actuel du cancer de la prostate. *J. Méd. Bordeaux*, 1953, *130*, 895-901.

6. Barnetson (J.). — L'épithélioma latent de la prostate. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, *30*, A 129-132.

7. Beer (E.). — Tumors of the urinary bladder. 1 vol. Baillère, Tindall et Cox, Londres, 1935.

8. Berling (Ch.). — Etude de la gammathérapie appliquée au traitement du cancer de la prostate. Thèse Bordeaux, 1952, n° 13.

9. Blanchot (H.), Leger (H.). — Variations histologiques du cancer de la prostate après traitement hormonal. *Bordeaux Chir.*, 1950, 163-166.

10. Blanchot (H.), Laporte (F.). — Traitement hormonal des néoformations prostatiques. *J. Urol. Méd. Paris*, 1952, *58*, 599-611.

11. Blum (E.), et coll. — Documents histologiques d'un épithélioma de la vessie traité par le radiophosphate de chrome colloïdal. *Bull. Ass. Fr. Cancer*, 1955, *42*, 299-307.

12. Bourdin (J.-S.) et coll. — Le dépistage précoce du cancer sur le plan social. *Bull. Méd. Paris*, 1953, *65*, 35-39.

13. Bourg (R.), Gompel (Cl.). — Etude anatomopathologique des cancers utérins. *Acta Chir. Belg.*, 1952, *51*, 591-598.

14. Bourg (R.), Gompel (Cl.). — Diagnostic cytologique du cancer génital chez la femme. 1 vol. Masson, Paris, 1954.

15. Brenier (J.-L.). — A propos du premier rapport du Comité International pour la classification des cancers par stades. *Bull. Ass. Fr. Cancer*, 1954, *41*, 401-406.

16. Bret (A.-J.), Legros (R.). — Cytodiagnostic en contraste de phase du cancer de l'appareil génital de la femme. *Presse Méd.*, 1956, *64*, 688.

17. Bricaire (M.-H.). — Les hormones dans le traitement des cancers. *Presse Méd.*, 1956, *64*, 459-461.

18. Brocq (P.) et coll. — Epithélioma du col utérin, cylindrique, à mégacellules indépendantes. *Presse Méd.*, 1936, *44*, 1803.

19. Brunkow (C.-D.). — Evaluation des dimensions des cancers vésicaux. *J. Urol., Balt.*, 1953, *70*, 234-236.

20. Cabantous (M.). — Sur le traitement du cancer de la prostate par la cortisone. Thèse Bordeaux, 1954, n° 46.

21. Calais (P.). — Contribution à l'étude du traitement du cancer de la prostate par la radiumthérapie. Thèse Bordeaux,, 1954, n° 47.

22. Carulla Riera (V.). — Tratamiento radiólogico de cancer del cuello uterino en los grados II, III, IV. *Gac. Med. Española*, 1952, 257-263.

23. Caylor (H.-D.). — Anatomie pathologique des tumeurs malignes de la vessie. *J.A.M.A.*, 1930, *95*, 1736-1742.

24. Cesar (S.). — Estatistica de carcinoma do colo do útero. Anos de 1939 a 1945. *Arq. Patol. Lisbonne*, 1952, *24*, 273.

25. Chauvin (E.). — Tumeurs vésicales à structure d'adénome. *J. Urol. Méd. Paris*, 1936, *42*, 520-527.

26. Chevallier (A.) et coll. — Sur le traitement des tumeurs malignes de la vessie par le radiophosphate de chrome colloïdal. *Sem. Hôp. Paris*, 1955, *31*, 1318-1320.

27. Chirié (M.). — Résultats du traitement du cancer du col utérin au stade I. *Encycl. Méd. Chir. Gyn.*, 613-614 (6/1954-C).

28. Cibert (J.). — Traitement du cancer de la prostate par le phosphate de chrome radioactif. *J. Urol. Méd. Paris*, 1955, *61*, 243-244.

29. Closon (J.) et coll. — Observations relatives à 1236 cas de cancers du col utérin. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Fr.*, 1953, *5*, 128-135.

30. Courtial (J.), Ennuyer (A.). — Rœntgenthérapie. *Encycl. Méd. Chir. Syph.-Tub.-Cancer*, 3614 G10 (4/1954), 10 p.

31. Dargent (M.), Guillemin (G.). — Le traitement des formes opérables du cancer du col de l'utérus. Réflexions sur 250 cas d'association radium-chirurgie. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, *30*, C 493-501.

32. Darget (R.). — Tumeurs malignes de la vessie. Traitement par la radiumthérapie à vessie ouverte. 1 vol., Masson, Paris, 1951.

33. Darget (R.). — Le diagnostic des tumeurs malignes de la prostate. *J. Méd. Bordeaux*, 1954, *131*, 1036-1039.

34. Dean (A.-L.), Ash (J.-E.). — Study of bladder tumors in registry of American urological Association. *J. Urol., Balt.*, 1950, *63*, 618.

35. Delarue (J.) et coll. — Les diagnostics cytologiques. 1 vol., Masson, Paris, 1954.

36. Delarue (J.). — Tumeurs malignes ou cancers. Cours d'anatomie pathologique, 27-28 A.G.E.M.P., Paris.

37. Denis (R.). — Influence des œstrogènes sur la mortalité des malades atteints de cancer de la prostate. *J. Urol. Méd. Paris*, 1952, *58*, 49-50.

38. Denoix (P.-F.). — Documents statistiques sur la morbidité par cancer dans le monde. Institut National d'Hygiène, monographie n° 1, Paris, 1953.

39. Denoix (P.-F.). — De la diversité de certains cancers. Institut National d'Hygiène, monographie n° 5, Paris, 1954.

40. Denoix (P.-F.). — Cancer, statistique et chirurgie. *Gaz. Méd. France*, 1955, *62*, 1259.

41. Döderlein (G.). — Das Adenokarzinom des Collum uteri. *Zbl. Gyn.*, 1953, *75*, 1529-1535.

42. Dor (A.), Niehans (P.), Ginesty, Grollet (L.), Le Goarant (G.). — Cancer de la prostate. *Vie Méd. Paris*, 1949, 7-19.

43. Dukes (C.-E.), Masina (F.). — Classification of epithelial tumors of the bladder. *Brit. J. Urol.*, 1949, *21*, 273.

44. Dutreix (J.), Pierquin (B.). — Les éléments radioactifs artificiels dans le traitement du cancer. *Gaz. Méd. France*, 1953, *60*, 585-594.

45. Edwards (C.-N.) et coll. — An autopsy study of latent prostatic cancer. *Cancer (Philadelphia)*, 1953, *6*, 531-553.

46. Evans (N.) et coll. — Carcinoma of the prostate. *Arch. Path.*, 1942, *34*, 473-483.

47. Fernandez Colmeiro (J.-M.). — Le traitement des cancers avancés du col de l'utérus par les radiations. *Bull. Ass. Fr. Cancer*, 1954, *41*, 88-110.

48. Ferrier (P.-A.) et coll. — Les tumeurs de la vessie d'origine ouracheenne. *Urol. and Cutan. Rev.*, 1936, *40*, 457-465.

49. Feyte (H.). — Le pronostic du cancer de la prostate en fonc-

tion des aspects anatomopathologiques. Thèse Bordeaux, 1956.

50. Flocks (R.-H.) et coll. — The treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold. *J. Urol., Balt.*, 1954, *71*, 628.

51. Fontaine (R.) et coll. — Résultats du diagnostic cytologique des tumeurs malignes bronchopulmonaires, gastriques, rénales, prostatiques et vésicales. *Mém. Acad. Chir.*, 1952, *78*, 345-350.

52. Forissier (P.). — Cancer de la prostate et son traitement par le radium. Thèse Bordeaux, 1948, n° 77.

53. Funck-Brentano (P.) et coll. — Diagnostic et traitement de l'épithélioma pavimenteux intraépithélial du col utérin. *Mém. Acad. Chir. Paris*, 1952, *78*, 629.

54. Gachet (P.). — Sur le traitement du cancer de la prostate par l'inclusion intratesticulaire de pellets d'œstrogènes. Thèse Bordeaux, 1956.

55. Gayet (R.). — Les léiomyosarcomes de la vessie. *J. Urol. Méd. Paris*, 1939-1940, *48*, 320.

56. Gellé (X.). — L'année cancérologique. *Gaz. Méd. France*, 1954, *61*, 1239-1251.

57. Gellé (X.). — L'année cancérologique. *Gaz. Méd. France*, 1955, *62*, 1347-1356.

58. Gil Vernet (S.). — Patologia urogenital, 8 vol., Miguel Servet, Barcelona, 1944.

59. Gil Vernet (S.). — Patologia urogenital. Paz Montalvo, Madrid, 1953.

60. Gilmour (M.), Glucksmann (A.). — The influence of tumour histology, duration of symptoms and age of patient on the radiocurability of cervix tumors. *Brit. J. Radiol.*, 1949, *22*, 61-67.

61. Glücksmann (A.), Spear (F.-G.). — Qualitative and quantitative histological examination of biopsy material from patients treated by radiation for carcinoma of cervix uteri. *Brit. J. Radiol.*, 1945, *18*, 313-322.

62. Glücksmann (A.). — Relation entre radiosensibilité, radiocurabilité et histologie du tissu tumoral. *Brit. J. Radiol.*, 1948, *21*, 559.

63. Gouygou (Ch.). — Le pronostic des tumeurs de vessie d'après l'histologie. *Presse Méd.*, 1948, *45*, 548.

64. Gouygou (Ch.). — Les métaplasies malpighiennes dans la prostate. *J. Urol. Méd. Paris*, 1952, *58*, 350-358.

65. Gueulette (R.). — Sur la valeur des isotopes radioactifs dans le diagnostic et le traitement du cancer. *Presse Méd.*, 1956, *64*, 453.

66. Harnett (W.-L.). — A statistical report on 955 cases of cancer of the cervix uteri and 321 cases of cancer of the corpus uteri. *Brit. J. Cancer*, 1949, *3*, 433-473.

67. Horstmann (W.). — Recherches d'anatomie pathologique sur le cancer de la prostate. *Zschr. Urol.*, 1952, *45*, 50-59.

68. Hudson (P.-B.) et coll. — A classification of adenocarcinoma of the prostate gland. *Cancer* (*Philadelphia*), 1952, *5*, 1225-1232.

69. Huggins (C.). — Prostatic cancer treated by orchiectomy : the five year results. *J.A.M.A.*, 1946, *131*, 576-581.

70. Huggins (C.). — Androgen and anaplasia. *Yale J. Biol. and Med.*, 1947, *19*, 319-330.

71. Huggins (C.), Johnson (M.-A.). — Cancer of bladder and prostate. *J.A.M.A.*, 1947, *135*, 1146-1152

72. Huguenin (R.) et coll. — Valeur et limites du cytodiagnostic des cancers. *Bull. Méd. Paris*, 1953, *67*, 31-34.

73. Huguenin (R.). — Biopsie. Cytodiagnostic. *Encycl. Méd. Chir. Syph.-Tub.-Cancer*, 3613. J10 (4/1954), 13 p.

74. Huguenin (R.). — Chimiothérapie. *Encycl. Méd. Chir. Syph.-Tub.-Cancer.* 3614. L[30] (4/1954), 8 p.

75. Inzunza (E.-S.), Coutts (W.-E.). — Diagnostic cytologique des lésions malignes en urologie. *J. Urol. Méd. Paris*, 1955, *61*, 56-62.

76. Japhet (E.). — Le pronostic cytologique de la radiumthérapie des cancers du col. *Encycl. Méd. Chir., Gyn.*, 603-604 (9/1952), 2 p.

77. Japhet (E.). — Cancer du col de l'utérus. *Encycl. Méd. Chir., Gyn.*, 597-600 (6/1955), 4 p.

78. Kritter (H.) et coll. — Le cytodiagnostic utérin à l'Institut G. Roussy. *Gaz. Méd. France*, 1955, *62*, 1261-1264.

79. Küss (R.). — Tumeurs de la vessie. *Presse Méd.*, 1951, *59*, 1068.

80. Laborde (S.). — Rapport sur le traitement du cancer du col utérin au stade I. *Gac. Med. Española*, 1952, 251.

81. Laborde (S.), Redon (H.). — Le traitement des cancers du col utérin au stade I. *Bull. Ass. Fr. Cancer*, 1953, *40*, 272-282.

82. Laborde (S.). — Le dépistage précoce du cancer du col utérin. *Gaz. Méd. France*, 1953, *60*, 563-567.

83. Laborde (S.). — Le traitement des cancers du col utérin au stade I. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, *30*; C, 667-673.

84. Lang (P.). — Résultats du traitement hormonal dans le cancer prostatique. *J. Urol. Méd. Paris*, 1950, *56*, 47-55.

85. Lange (J.). — Etat actuel du diagnostic et du traitement des cancers urinaires les plus fréquents. *J. Méd. Bordeaux*, 1954, *131*, 1040-1044.

86. Laporte (F.). — Les indications respectives de l'hormonothérapie, de la chirurgie et de la physiothérapie dans le traitement du cancer. *J. Méd. Bordeaux*, 1954, *131*, 1045-1050.

87. Laroche Navarron (lab.). — Diagnostic et traitement du cancer de la prostate. *Documentation Scientifique*, 1955, 2e série, fiche n° 37.

88. Leroux (R.), Millot (J.-L.). — Note sur les épithéliomas utérins du canal cervical. *Ann. d'Anat. Path.*, 1936, *13*, 65-79.

89. Masson (P.). — Diagnostics de laboratoire : tumeurs. 2 vol., Masson, Paris, 1923.

90. Mathews (R.-F.). — Les tumeurs vésicales. *Am. J. Surg.*, 1931, *11*, 343-349.

91. Muller (J.-H.). — Sur la thérapie des cancers de la vessie par les isotopes radioactifs. *Rad. Clin. Bâle*, 1954, *23*, 285-303.

92. Nesbit (R.-M.), Baum (W.-C.). — Endocrine control of prostatic carcinoma. *J.A.M.A.*, 1950, *143*, 1317-1320.

93. Oberling (Ch.). — Le cancer. Traité de Médecine, 17 vol. T. III. Masson, Paris, 1951.

94. Oberling (Ch.). — Le cancer, 1 vol. Gallimard, Paris, 1954.

95. Pena (A. de la), Castro (F. de). — Conceptos histopatológicos referentes al tratamiento del cáncer prostático. Xe Congrès d'Urologie. Athènes, 1955.

96. Perroy. — Applications thérapeutiques des isotopes. *Presse Méd.*, 1954, *62*, 948-949.

97. Pierquin (B.), Dutreix (J.). — Les radiations de haute énergie dans le traitement des cancers. *Gaz. Méd. France*, 1953, *60*, 575-583.

98. Pizon (P.). — Bétatron à 31 Me V et thérapeutique. *Presse Méd.*, 1952, *60*, 998.

99. Pizon (P.). — Le bétatron : principe. Rayonnement X. *Presse Méd.*, 1954, *62*, 678-680.

100. Pizon (P.). — Le bétatron : applications médicales et biologiques des rayons X et des électrons de 15 à 31 Me V. *Presse Méd.*, 1954, *62*, 733-734.

101. Pizon (P.). — Le bétatron : premiers résultats thérapeutiques. *Presse Méd.*, 1956, *64*, 649-650.

102. Poilleux (F.), Devimeux (F.). — Cancer du col de l'utérus. *Encycl. Méd. Chir., Gyn.*, 597-600 (9/1948), 8 p.

103. Poilleux (F.), Devimeux (F.), Wallon (E.). — Conduite et choix du traitement dans le cancer du col utérin. *Encycl. Méd. Chir., Gyn.*, 613-614 (2/1949), 8 p.

104. Prévôt (R.). — Résultats obtenus avec le ST 52 Asta dans le traitement du cancer de la prostate. *J. Urol. Méd. Paris*, 1955, *61*, 245-246.

105. Queuille (J.). — Considérations anatomopathologiques sur les cancers de la prostate après traitement hormonal. Thèse Bordeaux, 1950.

106. Ravina (A.). — Un nouveau progrès dans le traitement hormonal du cancer de la prostate : l'emploi du chlorotrianisène. *Presse Méd.*, 1955, *63*, 1198.

107. Ravina (A.). — Traitement des cancers de la vessie et de la prostate par le cobalt radioactif. *Presse Méd.*, 1955, *63*, 1541.

108. Redon (H.) et coll. — Quelques réflexions au sujet de la méthode de Papanicolaou. *Mém. Acad. Chir. Paris*, 1950, *76*, 689-693.

109. Rouquès (L.). — Thérapeutique du cancer de la prostate. *Presse Méd.*, 1953, *61*, 1403.

110. Rusche (C.), Jaffe (H.-L.). — Treatment of prostatic cancer with radioactive colloïdal chromic phosphate (P^{32}). *J. Urol., Balt.*, 1954, *72*, 466.

111. Sandot (A.-W.). — Du stilboestrol et des androgènes dans le cancer de la prostate. Thèse Bordeaux, 1946.

112. Sauer (H.-R.), Blick (M.-S.). — A study of untreated bladder cancers. *J. Urol., Balt.*, 1950, *63*, 124.

113. Semple (J.-E.). — Carcinoma of the prostate : a comparison of methods of diagnosis. *Brit. M. J.*, 1951, 1236.

114. Shivers (Ch. H. de T.), Barringer (B.-S.). — Tumeurs de la vessie. *J. Urol., Balt.*, 1939, *42*, 761-794.

115. Sicard (A.), Pariente (M.). — Dépistage systématique précoce du cancer utérin par la méthode des frottis vaginaux. Résultats de 6 mois de pratique. *Mém. Acad. Chir. Paris*, 1950, *76*, 670-673.

116. Sicard (A.), Marsan (C.). — Valeur pronostique des frottis vaginaux au cours du traitement des cancers de l'utérus. *Presse Méd.*, 1954, *62*, 245.

117. Stuper (P. von). — Relation entre le type histologique de la tumeur et la radiosensibilité. *Strahlentherapie*, 1950, *92*, 89-107.

118. Tailhefer (A.). — Indications du traitement du cancer du col utérin au stade I. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, *30*; C, 212-214.

119. Temkine (I.-S.). — Les tumeurs de la vessie. *J. Urol. Méd. Paris*, 1931, *31*, 463-481.

120. Totten (R.-S.) et coll. — Microscopic differential diagnosis of latent carcinoma of prostate. *Arch. Path., Chic.*, 1953, 131-141.

121. Touraine (A.), Duperrat (R.). — La guérison spontanée du cancer. *Presse Méd.*, 1938, *46*, 57-60.

122. Truc (E.). — Les grosses prostates cancéreuses *Rev. Prat. Paris*, 1955, *5*, 1191-1197.

123. Tubiana (M.), Guelfi (J.). — L'utilisation thérapeutique des radioisotopes. *Encycl. Méd. Chir. Syph.-Tub.-Cancer*, 3614. H10 (4/1954), 8 p.

124. Viala (P.-J.). — Vérifications expérimentales à propos des frottis prostatiques. *Sem. Hôp. Paris*, 1952, *28*, 142-145.

125. Viala (P.-J.) et coll. — Les frottis prostatiques. *Presse Méd.*, 1951, *59*, 420-422, 1757-1759.

126. Wolff (J.-P.). — Eléments du pronostic dans le cancer du col de l'utérus. Thèse Paris, 1953.